

急性脑出血合并高血压病患者 90 d 预后 相关危险因素分析

王琛 刘薇薇 陈国芳 周生奎 平蕾 刘雷婧 张冬梅

【摘要】 目的 探讨急性脑出血患者 90 d 临床预后的相关危险因素,并分析脑出血最初 24 h 血压变异性与预后的关系。**方法** 选取徐州市中心医院神经内科 2013 年 10 月~2016 年 1 月收治 6 h 内入院的高血压性脑出血患者 124 例。用 mRS(modified Rankin Scale)量表表示患者 90 d 临床预后,0~1 分判定预后良好组及 2~6 分为预后不良组,分别记录入院后 24 h 内不同时间段的收缩压和舒张压(32 次血压值),用血压标准差(SD)、变异系数(CV)及最大-最小差值(Max-Min)来表示血压波动性(BPV)。用多因素 logistic 回归分析血压波动性与患者 90 d 临床预后的关系。**结果** (1)2 组基线水平(年龄、性别、血肿体积、入院神经功能评分如 GCS,NIHSS)无明显差异($P>0.05$),2 组血压波动性有明显差异($P<0.05$);(2)spearman 相关分析显示收缩压的 BPV(SD,CV,Max-Min)与 90 d 临床预后呈正相关,其相关系数分别为 0.188,0.35,0.272, P 均 <0.05 ;(3)多因素 Logistic 回归分析显示收缩压及舒张压的 SD,CV,Max-Min 与 90 d 临床预后有关,其中收缩压 OR 分别为 5.12,3.477,5.12, P 均 <0.01 ;舒张压 OR 分别为 1.35,2.24,1.04, P 均 <0.05 。**结论** 急性高血压性脑出血患者的最初 24 h 收缩压的血压波动性是影响 90 d 临床预后的重要因素,早期平稳降压有利于临床预后。

【关键词】 脑出血 危险因素 血压 血压波动性

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)03-0204-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.009

The analysis of related risk factors of 90-day clinical outcomes in cerebral hemorrhage patients with hypertension Wang Chen, Liu Weiwei, Chen Guofang, et al. Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009

【Abstract】 Objective To analyze the related risk factors of 90-day clinical outcomes in cerebral hemorrhage patients with hypertension and to evaluate the relation between blood pressure (BP) variability and the 90 days clinical outcome. **Methods** 124 acute spontaneous ICH patients were identified and enrolled in Xuzhou Central Hospital from October 2013 to 2016 January for within 6 hours from the onset of symptoms. The measurement of outcome was the 90 days functional status assessed by the modified Rankin Scale following a baseline severity-adjusted analysis. The primary outcome was death or major disability at 90th day (modified Rankin Scale score 2) and the secondary outcome was an ordinal shift in modified Rankin Scale scores at 90th day. BP measurements over the first 24 hours after admission were recorded(total 32), and standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), maximum minimum difference (Max-Min) were determined to characterize both systolic and diastolic BP variability (BPV). Estimated associations between blood pressure variability and outcomes were analyzed by logistic and proportional odds regression models in this study. **Results** Among the 124 enrolled patients with ICH, there is a statistically significant difference in blood pressure variability of two groups ($P<0.05$). In the Spearman correlation analysis, only the systolic blood pressure of guideline-recommended group BPV (SD, CV, MAX-MIN) was positively related to clinical outcomes ($r=0.188, 0.35, 0.272, P<0.05$). A dose response relationship with a poor outcome was found for each measure of systolic BPV-adjusted odd ratios (ORs) for the highest third of SD,CV,Max-Min($OR=5.12, 3.477, 5.12, P<0.01$). The strength of association with diastolic BPV turned out to be weaker and significant only for the higher val-

ues (adjusted ORs for the highest thirds of SD,CV,Max-Min;1.35,2.24,1.04, $P<0.05$). **Conclusion** In patients, Baseline characteristics of patients with acute ICH were similar between groups,BPV was a strong predictor of 90 days clinical outcome and might represent a still neglected potential therapeutic target. The benefits of early treatment to reduce blood pressure might be improved by smooth and sustained control, and particularly by avoiding peaks in systolic blood pressure.

【Key words】 Intracerebral hemorrhage Risk factors Blood pressure Blood pressure variability

血压变异性(BPV)作为心脑血管疾病独立危险因素的研究已在最近获得了焦点,它是反映一段时间内血压波动的指标,并不依赖于血压水平而独立存在^[1-2]。此外,有越来越多的证据表明血压变异性可能会是一种强烈的血管危险因素,有助于预测脑出血的发生、复发或其他脑血管事件^[3-6]。本研究通过分析高血压性脑出血患者急性期血压的变异情况,旨在探讨其与 90 d 临床预后的关系,以便为脑出血急性期血压管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

徐州市中心医院神经内科 2013 年 10 月~2016 年 1 月收治 6 h 内入院的高血压性脑出血患者 124 例。用 mRS(modified Rankin Scale)量表^[7]表示患者 90 d 临床预后,0~1 分判定预后良好组及 2~6 分为预后不良组,预后良好组 74 例,预后不良组 50 例。

1.2 病例入选和排除标准

入选标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)由临床病史和 CT 扫描证实为急性脑出血;(3)发病时间 < 6 h;(4)收缩压 ≥ 150 mmHg;(5)头颅 CT 复查时间为距离首次 CT 扫描(24 ± 3)h。排除标准:(1)蛛网膜下腔出血;(2)继发于外伤、其他疾病或抗凝、溶栓药物引发的脑出血;(3)准备血肿清除术的脑出血。

1.3 记录临床资料 124 例发病 6 h 内的急性高血压性脑出血患者,记录其不同时间段的血压,神经功能评分等。(1)血压记录(电子血压计测量),即 1)入院 1 h 内:隔 15 min 测 1 次血压;2)入院 1 h 至 6 h 内:隔 30 min 测 1 次血压;3)入院 6 h 至 24 h 内:隔 1 h 测 1 次血压;(2)血肿体积测量:血肿体积按多田氏公式计算,血肿量 = $\pi/6 \times$ 最大血肿层面的血肿长(cm) \times 最大血肿层面的血肿宽(cm) \times 层数 \times CT 层厚(cm)^[8],设备为飞利浦 Brilliance 64 排 CT,2 次头颅 CT 复查时间为距离首次 CT 扫描(24 ± 3)h,检查采用相同的设备与相同的平面与厚度;(3)记录 1)入院时 GCS,NIHSS 评分;2)入院后 24

h;GCS,NIHSS 评分;3)入院 1 周(或出院前):GCS,NIHSS 评分。神经功能缺损程度 GCS(Glasgow Coma Scale)评分^[8]标准根据患者睁眼、语言及运动对刺激的不同反应进行打分,然后将三种反应得分相加,即获得 GCS 指数。GCS 满分为 15 分,8 分以下为昏迷,3 分为最低值。按 GCS 指数,13~15 分为轻度意识障碍,9~12 分为中度意识障碍,3~8 分为重度意识障碍。评分越低,说明病情越重,预后越差。NIHSS(National Institutes of Health Stroke Scale)评分^[10]范围为 0~42 分,分数越高,神经功能受损越严重;(4)脑出血后神经功能恢复状况:改良 Rankin 量表(mRS 评分)是用来衡量脑卒中后患者的神经功能恢复状况(等级分为 0~6 分),分数越高,神经功能缺损越严重,6 分为死亡。记录 28 d 和 90 d mRS 评分,0~1 分为预后良好组,2~6 分为预后不良组。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件,血压及变异性量化指标包括测量血压的平均血压(Mean)、最大值(Maximum,Max)、最小值(Minimum,Min)、最大值与最小值差值(Max-Min)、标准差(standard deviation,SD)、变异系数(coefficient of variation,CV = $100 \times$ SD/mean),首先对各项指标进行单因素分析,将经过单因素分析有统计学差异的因素作为自变量,90 d 随访时 mRS 评分作为因变量,采用 spearman 相关分析;根据 MAX-MIN 的血压波动水平进行分组,在排除年龄、性别和入院血肿量、血肿部位、入院时神经功能评分等影响因素下分别将 1T(MAX-MIN < 60)与 2T(MAX-MIN 在 60-80)及 1T 与 3T(MAX-MIN > 80)之间进行二元 logistic 回归,分析血压波动性是否与患者 90 d 临床预后相关,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 124 例脑出血入组患者中平均年龄(61.99 ± 11.21)岁,男 65 例(52.42%)。其

中性别、年龄、血肿体积、入院神经功能评分比较无明显差异($P>0.05$)(表 1)。

2.2 90 d 临床预后好坏的血压变异性比较 经独立样本 t 检验显示 90 d 临床预后良好组与预后不良组其 24 h 收缩压中 Mean、Max、SD、CV、Max-Min 比较均有明显差异($P<0.01, P<0.05$),舒张压中 Min、CV、Max-Min 比较也均有明显差异(P 均 <0.01)(表 2)。

2.3 spearman 相关分析 预后不良组收缩压的 BPV(SD、CV、Max-Min)与临床预后呈正相关(表 3)。

2.4 相关危险度分析 logistic 回归显示收缩压及舒张压的 SD、CV、Max-Min 均与 90 d 临床预后有关,即收缩压血压波动程度越大其预后越差(表 4)。

表 3 预后不良组收缩压血压变异性与 90 d 临床预后的 spearman 相关分析

指标	相关系数 r	P
SD	0.188	<0.05
CV	0.350	<0.01
Max-Min	0.272	<0.01

表 1 一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	平均年龄(岁)	男[例(%)]	平均血肿体积	GCS 评分(分)	NIHSS 评分(分)
预后良好组(74 例)	62.09 \pm 10.23	40(54.05%)	41.72 \pm 8.31	12.59 \pm 3.18	11.52 \pm 2.87
预后不良组(50 例)	61.52 \pm 8.21	25(50%)	40.78 \pm 7.23	13.01 \pm 3.21	12.03 \pm 2.90

表 2 血压变异性与 90 d 临床预后的比较

组别	SBP				DBP			
	Mean	SD	CV	Max-Min	Mean	SD	CV	Max-Min
预后良好组	147.81 \pm 10.31 Δ	15.89 \pm 2.70 Δ	10.01 \pm 1.09*	73.50 \pm 16.30*	91.12 \pm 9.48	10.46 \pm 2.28	11.49 \pm 2.24*	44.50 \pm 13.25 Δ
预后不良组	154.05 \pm 9.85	17.93 \pm 4.00	12.35 \pm 3.17	80.76 \pm 16.63	86.39 \pm 9.03	11.47 \pm 4.21	13.31 \pm 4.62	54.12 \pm 21.71
检验值 t	3.083	2.959	2.452	2.128	1.615	1.321	2.482	2.699

注:MAX-MIN 为最大值与最小值的差值采用独立样本 t 检验;与预后不良组比较,* $P<0.05, \Delta P<0.05$

表 4 收缩压和舒张压血压波动性与临床预后的多因素 logistic 回归分析

指标	SD			CV			Max-Min		
	1T	2T	3T	1T	2T	3T	1T	2T	3T
SBP									
OR(95%CI)	-	2.62(1.34~3.19)	5.12(4.34~6.28)	-	3.10(2.01~4.32)	3.48(2.94~4.01)	-	1.02(0.93~1.98)	5.12(4.32~6.23)
偏回归系数	-	0.018	0.103	-	0.235	0.247	-	0.25	1.012
检验值 SE	-	0.232	0.400	-	0.287	0.401	-	0.235	0.732
P	-	<0.01	<0.01	-	<0.01	<0.01	-	<0.01	<0.01
DBP									
OR(95%CI)	-	1.23(0.83~2.01)	1.35(0.73~1.89)	-	1.22(0.97~1.98)	2.24(1.28~3.83)	-	1.01(0.87~1.83)	1.04(0.74~1.87)
偏回归系数	-	0.004	0.013	-	0.104	0.285	-	0.243	0.301
检验值 SE	-	0.123	0.301	-	0.172	0.312	-	0.198	0.312
P	-	0.82	<0.01	-	0.13	0.001	-	0.99	<0.01

注:分组 1T 为 Max-Min <60 ;2T 为 Max-Min 60~80;3T 为 Max-Min >80 ;SBP 为收缩压(systolic blood pressure);DBP 为舒张压(diastolic blood pressure)

3 讨 论

近些年来,伴随着生活水平的提升及生活方式的改变,高血压病的发生呈现增长的趋势,且因高血压病是脑出血的一个重要危险因素,因而急性脑出血的发生率也呈现增长的态势^[11]。近年来研究发现,血压变异性是独立于收缩压及舒张压之外的更强的脑血管病危险因素的预测因子^[12]。

BPV 机制十分复杂,目前可能的机制有血压中枢调控机制、外周交感神经张力、动脉压力反射功能

受损、肾素-血管紧张素-醛固酮系统异常、一氧化氮水平下降、炎症因子、动脉血管重塑及硬化等^[13]。同时 BPV 也受种族、性别、个体差异、机体运动、生活行为等多种因素的影响,季节更替等外界环境刺激也影响血压的变异性^[14]。Rothwell 等^[15]研究发现,即使平均血压正常,但偶尔有血压升高的情况,也可能是导致脑卒中的一个危险因素,其危险性甚至比那些平均血压很高,但血压水平一直处于平稳状态的情况还要严重;其次,BPV 的改变与脑动脉粥样硬化互为影响。Kawai 等^[16]发现,血脂代谢紊

乱后可导致脂质在血管内皮沉积,造成动脉内膜损伤、内皮功能障碍,促进动脉粥样斑块的形成,破坏血管压力的顺应性,使植物神经功能失调,最终会出现 BPV 的增大。有研究显示,即使切应力不大,但血压不稳定也会对血管内皮细胞造成损害^[17]。因此,BPV 增大进一步加剧了动脉粥样硬化的进展,最终导致恶性循环,而颅脑动脉是粥样硬化最易累及的血管之一。

本研究发现在急性脑出血入院后 24 h 内的收缩期血压波动性与 90 d 临床预后有关,即变异性越大,预后越差。较大的舒张压波动也是功能恢复不良的较大危险因素,相对于收缩压作用较弱,亦是一种差异性反应。本研究与 INTERACT-2 和 SAMURAI 脑出血研究相一致,发现收缩压变异幅度可以预测不利的临床结果^[18-19],与 Rodriguez-Luna et al 观察研究相一致,其中显示收缩压变异性与早期神经功能恶化有关^[20]。本研究与 INTERACT-2 的纳入标准与收集数据标准相同,故结果无明显差异。SAMURAI 研究与本项研究不同的是纳入标准不同(>180 mmHg VS >150 mmHg),显示出本研究更加普遍化,降压水平不同(120~160 mmHg VS <180 mmHg)显示出本研究的血压波动更加具有代表性。

综上所述,脑出血急性期稳定的血压可能有利于预后,代表一个潜在的治疗靶点,除了早期积极降低血压^[21]外,还要控制血压波动。虽然当前的脑出血治疗旨在降低血压,但是 BPV 可以提供给临床医生有用的预后信息,甚至影响早期护理的策略。需要进一步的研究来探讨降压治疗对急性期脑出血血压波动性的影响,并评估是否可以通过降低血压波动水平来减少脑出血患者的死亡风险。

参 考 文 献

- [1] Manning LS, Rothwell PM, Potter JF, et al. Prognostic significance of Short-Term blood pressure variability in acute stroke: systematic review. *stroke; a journal of cerebral circulation*[J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2482-2490.
- [2] Chung JW, Kim N, Kang J, et al. Blood pressure variability and the development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(10): 2099-2106.
- [3] Kang J, Ko Y, Park JH, et al. Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2012, 79(20): 2018-2024.
- [4] Buratti L, Cagnetti C, Balucani C, et al. Blood pressure variability and stroke outcome in patients with internal carotid artery occlusion[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 339(1/2): 164-168.
- [5] Feber J, Pressure LB. Assessment-from BP level to BP variability[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(7): 1071-1079.
- [6] Manning LS, Robinson TG. New insights into blood pressure control for intracerebral haemorrhage[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2015, 37(11): 35-50.
- [7] Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials; a literature review and synthesis[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1091-1096.
- [8] 战明才.《多田氏法计算颅内血肿体积介绍》[J]. *刑事技术*, 1998, (3): 21.
- [9] Hudak AM, Caesar RR, Frol AB, et al. Functional outcome scales in traumatic brain injury: a comparison of the Glasgow Outcome Scale (Extended) and the Functional Status Examination[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(11): 1319-1326.
- [10] Wityk RJ, Pessin MS, Kaplan RF, et al. Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale[J]. *Stroke*, 1994, 25(2): 362-365.
- [11] 何晓东, 范鹏, 陈巍, 等. 高血压脑出血术后血压波动与再出血的关系[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 17(17): 83-84.
- [12] Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. Blood pressure variability and clinical outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(7): 1493-1499.
- [13] Asayama K, Wei FF, Liu YP, et al. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(2): 97-101.
- [14] Kékes E, Kiss I. Measurement of blood pressure variability and the clinical value[J]. *Orv Hetil*, 2014, 155(42): 1661-1672.
- [15] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 469-480.
- [16] Kawai T, Ohishi M, Ito N, et al. Alteration of vascular function is an important factor in the correlation between visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular disease[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7): 1387-1395.
- [17] Robles-Cabrera A, Michel-Chávez A, Callejas-Rojas RC, et al. The cardiovagal, cardiosympathetic and vasosympathetic arterial baroreflexes and the neural control of short-term blood pressure[J]. *Rev Neurol*, 2014, 59(11): 508-516.
- [18] Manning L, Hirakawa Y, Arima H, et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial[J]. *The Lancet Neurology*, 2014, 13(4): 364-373.
- [19] Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study [J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2275-2279.
- [20] Rodriguez-Luna D, Pi ciro S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage[J]. *European Journal of Neurology*, 2013, 20(9): 1277-1283.
- [21] Anderson CS, Qureshi AI. Implications of INTERACT2 and other clinical trials: blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 291-295.